

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

10/069481

PCT/JP00/05743

日 本 国 特 許 庁

25.08.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1 9 9 9 年 8 月 2 7 日

REC'D 13 OCT 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号  
Application Number:

平成 1 1 年特許願第 2 4 1 6 5 0 号

出 願 人  
Applicant (s):

中外製薬株式会社

JF 00/05743  
4

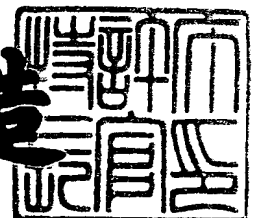
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 0 年 9 月 2 9 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特 2 0 0 0 - 3 0 7 8 6 6 9

【書類名】 特許願

【整理番号】 991552

【提出日】 平成11年 8月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C

【発明者】

【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷 2-6-12

【氏名】 高山 浩明

【発明者】

【住所又は居所】 東京都八王子市東浅川町 321-2 ケイハウス 201

【氏名】 藤島 利江

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市緑区十日市場町 1258番地 十日市場  
ヒルタウン 5-7号棟 301号室

【氏名】 須原 義智

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県津久井郡城山町久保沢 3-5-12 ディアス  
城山 A103

【氏名】 二瓶 賢一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県津久井郡相模湖町千木良 1245-18

【氏名】 紺野 勝弘

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2番 1号 新大手町ビル 2  
06区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠武

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

特平 1 1 - 2 4 1 6 5 0

【包括委任状番号】 9705604

【プルーフの要否】 要

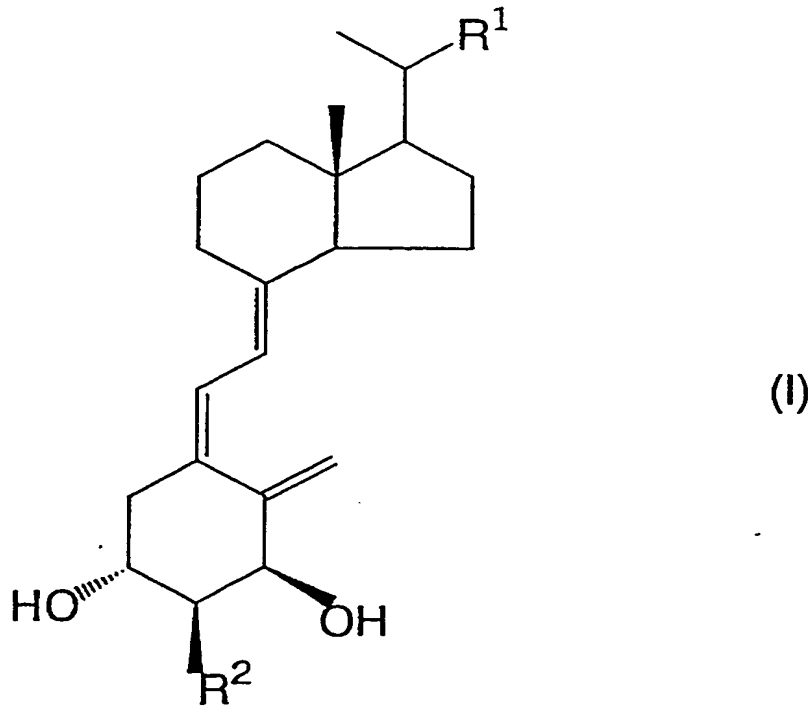
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) :

【化 1】



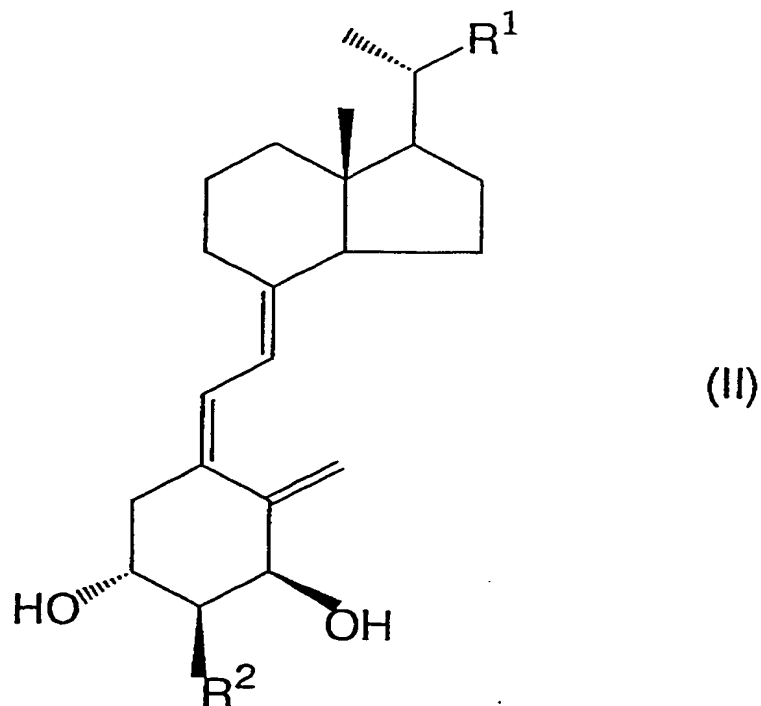
(式中、 $R^1$ は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

$R^2$ は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

で表されるビタミンD誘導体。

【請求項 2】 一般式 (II) :

【化 2】



(式中、 $R^1$ は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

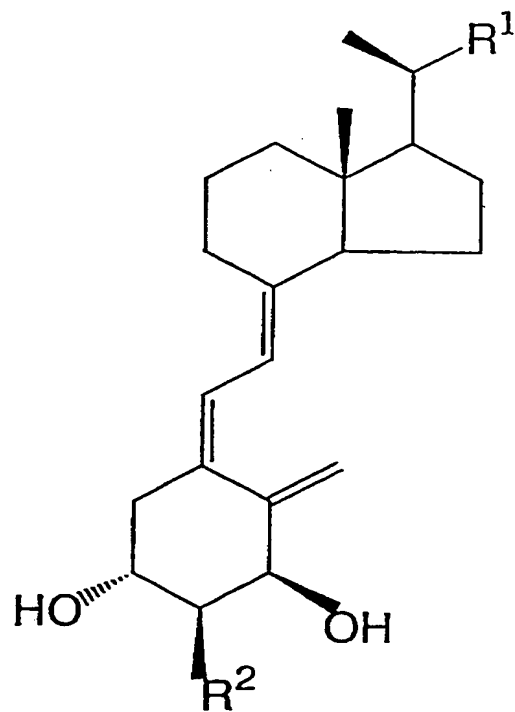
$R^2$ は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

で表される請求項1記載のビタミンD誘導体。

【請求項3】 一般式(III)：



【化 3】



(III)

(式中、 $R^1$ は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

$R^2$ は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

で表される請求項1に記載のビタミンD誘導体。

【請求項4】  $R^2$ がヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基のいずれかである、請求項1から3の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

【請求項5】  $R^1$ が4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である、請求項1から4の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

【請求項6】 (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1

, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - (2' - ヒドロキシエチル) - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - (3' - ヒドロキシプロピル) - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - (4' - ヒドロキシブチル) - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - (5' - ヒドロキシペンチル) - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - (6' - ヒドロキシヘキシル) - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - エチル - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - プロピル - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - ブチル - 1, 3, 25-トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - ペンチル - 1, 3, 25-トリオール、および、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-2 - ヘキシル - 1, 3, 25-トリオール

から成る群から選択される化合物である、請求項1記載のビタミンD誘導体。

【請求項7】 請求項1から6の何れか1項に記載のビタミンD誘導体を有

効成分として含む医薬組成物。

【請求項 8】 カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なビタミン D 誘導体、より詳細には、 $2\alpha$  位に置換基を有するビタミン D 誘導体に関する。

【0002】

【従来技術】

$1\alpha$ ,  $25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$  をはじめとする活性型ビタミン  $D_3$  はカルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。しかしながら、活性型ビタミン  $D_3$  のなかには、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こすという欠点を有している化合物が存在し、このような化合物は抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等の使用には適さない。したがって、これらビタミン D 類の作用の分離を目的として数多くのビタミン D 誘導体の合成が研究されている。

【0003】

本発明者らによるこれまでの研究により、活性型ビタミン  $D_3$  (即ち、 $1\alpha$ ,  $25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$ ) の A 環部分に  $2\alpha$ -メチル基を導入するとビタミン D 受容体 (VDR) 結合能が上昇することが判明している (K. Konno, 他, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 151)。さらに、 $2\alpha$ -メチル基の導入と側鎖部の  $20$ -エピ化とを組み合わせることにより、VDR 結合能が加算的に上昇することも報告されている (T. Fujishima 他, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2145)。

【0004】

しかしながら、 $2\alpha$  位にメチル基以外の置換基を導入し、 $20$  位のエピ化を組み合わせたビタミン D 誘導体の合成については報告されておらず、その生理活性も検討されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、2 $\alpha$ 位にメチル基以外の置換基を有し、1位および3位の水酸基をそれぞれ $\alpha$ 配置および $\beta$ 配置とし、20位をエピ化した新規なビタミンD<sub>3</sub>誘導体を合成し、提供することを目的とする。

【0006】

本発明はまた、合成したビタミンD<sub>3</sub>誘導体の生物活性を評価することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

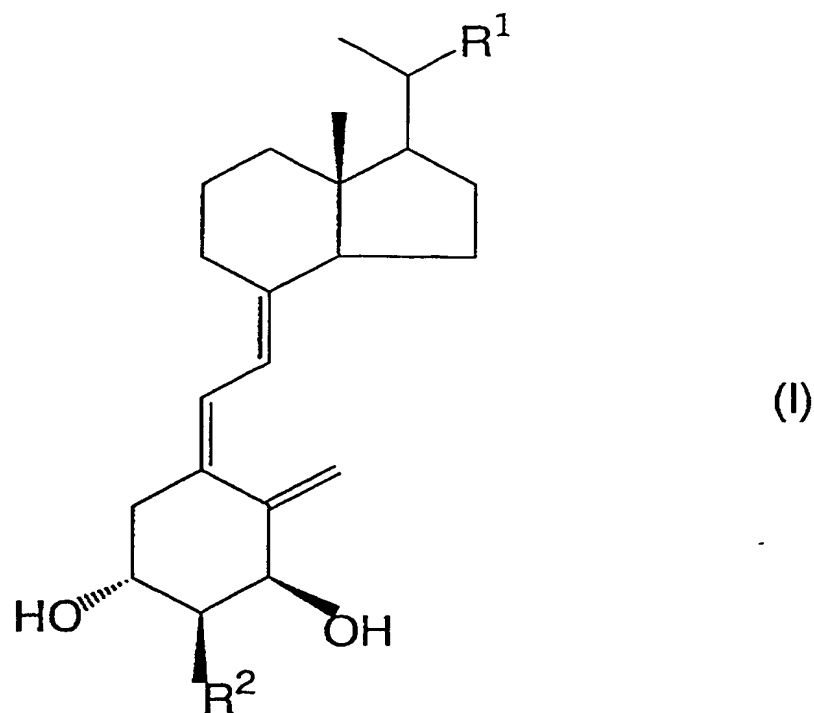
本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、所望の側鎖部を含むCD環化合物を合成し、これを、2 $\alpha$ 位に所望の置換基を有するA環化合物とカップリングさせることにより種々の立体配置を有するビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を提供するに至った。

【0008】

即ち、本発明によれば、一般式（I）：

【0009】

【化 4】



【0010】

(式中、 $R^1$ は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

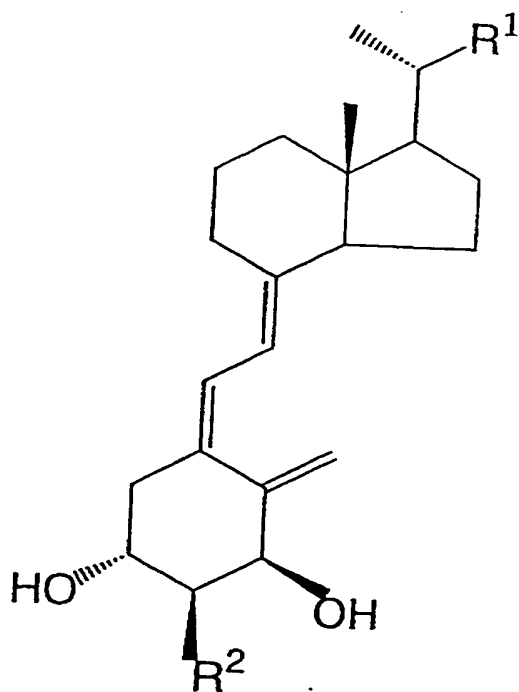
$R^2$ は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)で表されるビタミンD誘導体が提供される。

【0011】

こうしたビタミンD誘導体の中でも、一般式 (II) :

【0012】

【化 5】



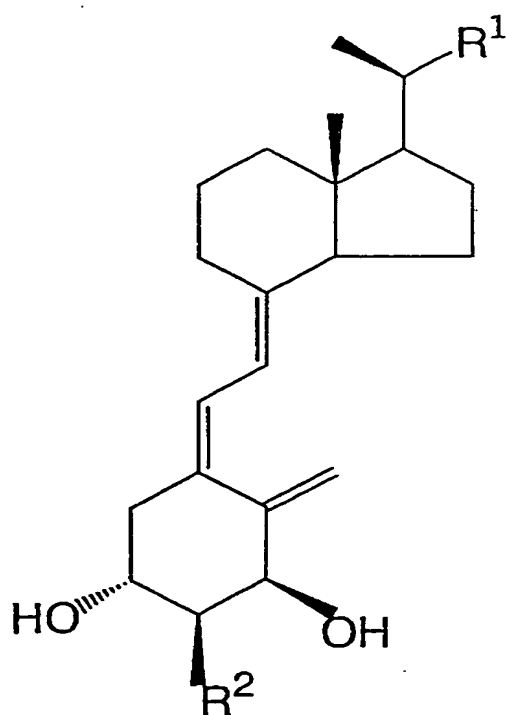
(II)

【0013】

あるいは、一般式 (III) :

【0014】

【化 6】



(III)

【0015】

で表されるものが好ましい。

一般式 (I)、(II)、(III) において、R<sup>2</sup>は好ましくはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基である。

【0016】

一般式 (I)、(II)、(III) において、R<sup>1</sup>は好ましくは1個の水酸基または保護された水酸基で置換されている炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、特に好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

【0017】

本発明の特に好ましい化合物は、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-

(2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(4'-ヒドロキシブチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(5'-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(6'-ヒドロキシヘキシル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ブチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ペンチル-1, 3, 25-トリオール、および、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヘキシル-1, 3, 25-トリオールから成る群から選択される化合物である。

【0018】

本発明によれば、上記した本発明のビタミンD誘導体を有効成分として含む医薬組成物（例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤）が提供される。

【0019】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明の一般式(I)で表されるビタミンD誘導体およびそれを含む医薬組成物の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。



## 【0020】

一般式 (I) において、 $R^1$  は 1 ～ 3 個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 15 の飽和脂肪族炭化水素基を表す。

本明細書において、飽和脂肪族炭化水素基とは、一般的には直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられ、好ましくは 3-メチルブチル基、3-エチルペンチル基、4-メチルペンチル基、3-(*n*-プロピル)ヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、4-(*n*-プロピル)ヘプチル基などが挙げられる。

## 【0021】

好ましくは、5-メチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、4-メチルペンチル基などが  $R^1$  として挙げられる。

また水酸基で置換されていてもよい飽和脂肪族炭化水素基とは、前記の飽和炭化水素基の任意の水素原子が 1 以上の水酸基で置換されていてもよい基を意味する。

## 【0022】

$R^1$  においては、置換している水酸基の数は、0、1、2 または 3 であり、好ましくは 1 または 2 であり、さらに好ましくは 1 である。水酸基で置換されている飽和脂肪族炭化水素基の具体例としては、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-エチル-2-ヒドロキシブチル基、2-エチル-3-ヒドロキシブチル基、2-エチル-2, 3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-2-(*n*-プロピル)ペンチル基、3-ヒドロキシ-2-(*n*-プロピル)ペンチル基、2, 3-ジヒドロキシ-2-(*n*-プロピル)ペンチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、2, 3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、2, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3, 4-ジヒドロキシ-3-メチル

ブチル基、3-エチル-2-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-3-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-4-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-2,3-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-2,4-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-3,4-ジヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、4-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2,3-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2,4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3,4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3,4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3,5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4,5-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-3-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-5-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3,4-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3,5-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4,5-ジヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、5-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3,4-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3,5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4,5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、6-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4,5-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4,6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5,6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-エチル-4-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-6-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4,5-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4,6-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5,6-ジヒドロキシヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4,5-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4,6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)

ル) オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル) オクチル基、5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、7-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6, 7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-エチル-5-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-6-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-7-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-5, 6-ジヒドロキシオクチル基、6-エチル-5, 7-ジヒドロキシオクチル基、6-エチル-6, 7-ジヒドロキシオクチル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル) ノニル基、6-ヒドロキシ-6-(n-プロピル) ノニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル) ノニル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル) ノニル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル) ノニル基、6, 7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル) ノニル基等の飽和脂肪族炭化水素基等が挙げられる。

#### 【0023】

一般式 (I)、(II)、(III) の  $R^1$  における水酸基の保護基としては、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などが挙げられ、好ましくはアシル基、置換シリル基である。

#### 【0024】

アシル基とは、置換されたカルボニル基を意味し、ここでいうカルボニル基の置換基とは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基等を意味する。アシル基は、好ましくはホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などを示し、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示す。

## 【0025】

置換シリル基とは、1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基などで置換されたシリル基を意味し、好ましくは3置換されたシリル基を示す。置換シリル基の好ましい例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

## 【0026】

置換アルキル基とは1以上の置換基で置換されているアルキル基を示し、ここで置換基の好ましい例としては、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基や置換基を有していてもよいアリール基が挙げられ、特に置換基を有していてもよいアルキルオキシ基が挙げられる。アルキルオキシ基などの置換基を有していてもよいアルキルオキシ基で置換された置換アルキル基としては、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基の他にテトラヒドロピラン-2-イル基などが挙げられる。また置換基の例としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、スルホニル基等が挙げられる。

## 【0027】

一般式(I)、(II)、(III)において、 $R^2$ は飽和脂肪族炭化水素基を表し、これらは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。

## 【0028】

飽和脂肪族炭化水素基としては、上述のように、直鎖あるいは分岐状のアルキル基が挙げられるが、炭素数1~10であることが好ましい。さらに好ましくは、炭素数1~6、特に好ましくは炭素数3~5である。

## 【0029】

ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子であり、低級アルコキシ基とは、炭素数1~6であるものを表わす。水酸基及びアミノ基は保護基を伴ってもよい。

## 【0030】

アシルアミノ基のアシル基としては、上述と同様に、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などが好ましく、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等がさらに好ましい。

## 【0031】

中でも、置換基としては、水酸基およびハロゲン原子が好ましい。置換基の数は、0、1、2または3であり、好ましくは1または2であり、さらに好ましくは1である。

## 【0032】

$R^2$ が、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのいずれかの基であることが特に好ましい。

## 【0033】

本発明の一般式 (I) の化合物において、1位及び3位の水酸基、並びに2位の低級アルキル基の立体配置は $\alpha$ 、 $\beta$ の何れの化合物も本発明に含まれる。さらに、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

## 【0034】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、好ましい化合物としては、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヒドロキシメチルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヒドロキシエチルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヒドロキシプロピルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヒドロキシブチルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヒドロキシペンチルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヒドロキシヘキシルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -エチルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -プロピルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ブチルビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ，25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ペンチルビタミンD<sub>3</sub>お

よび 1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシ-2 $\alpha$ -ヘキシルビタミンD<sub>3</sub>が挙げられる。特に好ましい具体的化合物としては、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(4'-ヒドロキシブチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(5'-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(6'-ヒドロキシヘキシル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ブチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ペンチル-1, 3, 25-トリオール、および、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヘキシル-1, 3, 25-トリオールである。

【0035】

本発明の一般式(I)の化合物の合成法は何ら限定されないが、例えば、下記の実施例に示すように、ビタミンD誘導体のA環部分とCD環部分とを別途に合成し、それらをカップリングさせる方法を挙げることができる。

## 【0036】

ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物は公知である。あるいは、公知のCD環化合物から出発して側鎖を適宜修飾して所望のCD環化合物を得ることができる。あるいはまた、CD環化合物は、対応する側鎖を有する公知のビタミンD誘導体から得ることもできる。

## 【0037】

このような公知のビタミンD誘導体としては、例えば、特開昭61-267550、特開平6-72994、特開平6-256300、特表平4-503669、特表平4-504573、特開平10-182597号、国際公開WO94/14766、国際公開WO95/27697などに記載のビタミンD誘導体を挙げることができる。

## 【0038】

即ち、このようなビタミンD誘導体の水酸基を保護基で保護した後、オゾン分解し、次いで、 $\text{NaBH}_4$ 還元することにより8位に水酸基を有するアルコール化合物を得ることができる。これを適当な酸化剤で酸化することにより8位にオキソ基を有するケトン化合物を得、さらに8位のオキソ基をブロモメチレン基に変換することにより所望の側鎖を有するCD環化合物を得ることができる。

## 【0039】

2 $\beta$ 位に置換基を有するA環化合物は公知であり、例えば、K.Konno他 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P.151-156) またはT.Fujishima他 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P.2145-2148) に記載されている。

## 【0040】

2 $\alpha$ 位に置換基を有するA環化合物は、下記の実施例に述べる方法で、1, 2-0-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-(R)-キシロフラノース等を出発物質として合成することができるが、特にこれに限定されるものではない。なお、下記の実施例で述べる化合物以外の化合物を合成する場合も、対応する出発物質を用いて同様に合成できる。

## 【0041】

A環化合物とCD環化合物のカップリング反応は、公知の常法により行うこと

ができる。即ち、各々上記方法で得られるA環部分との結合点にブromoエチレン基を有するCD環化合物と、片方の末端に三重結合を有し他方の末端に二重結合を有するA環化合物とを、パラジウム触媒（例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ およびトリフェニルフォスフィン（ $\text{PPh}_3$ とも略される））と一緒に、好適な溶媒中で反応させることでカップリングさせることができる。

## 【0042】

カップリング反応後、薄層クロマトグラフィーなどの常法により生成物を精製し、さらに水酸基の保護基を除去することで目的とする2 $\alpha$ 位に置換基を有するビタミンD誘導体を得ることができる。

## 【0043】

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

## 【0044】

本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体型、体質、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人1日当たり0.001 $\mu\text{g}$ ～0.1 $\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは0.01 $\mu\text{g}$ 前後で、投与量の上限としては成人1日当たり100 $\mu\text{g}$ ～10000 $\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは200 $\mu\text{g}$ ～1000 $\mu\text{g}$ の範囲内で選択でき、1日1～3回に分けて投与することができる。

## 【0045】

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されることはない。

## 【0046】

## 【実施例】

## 【0047】

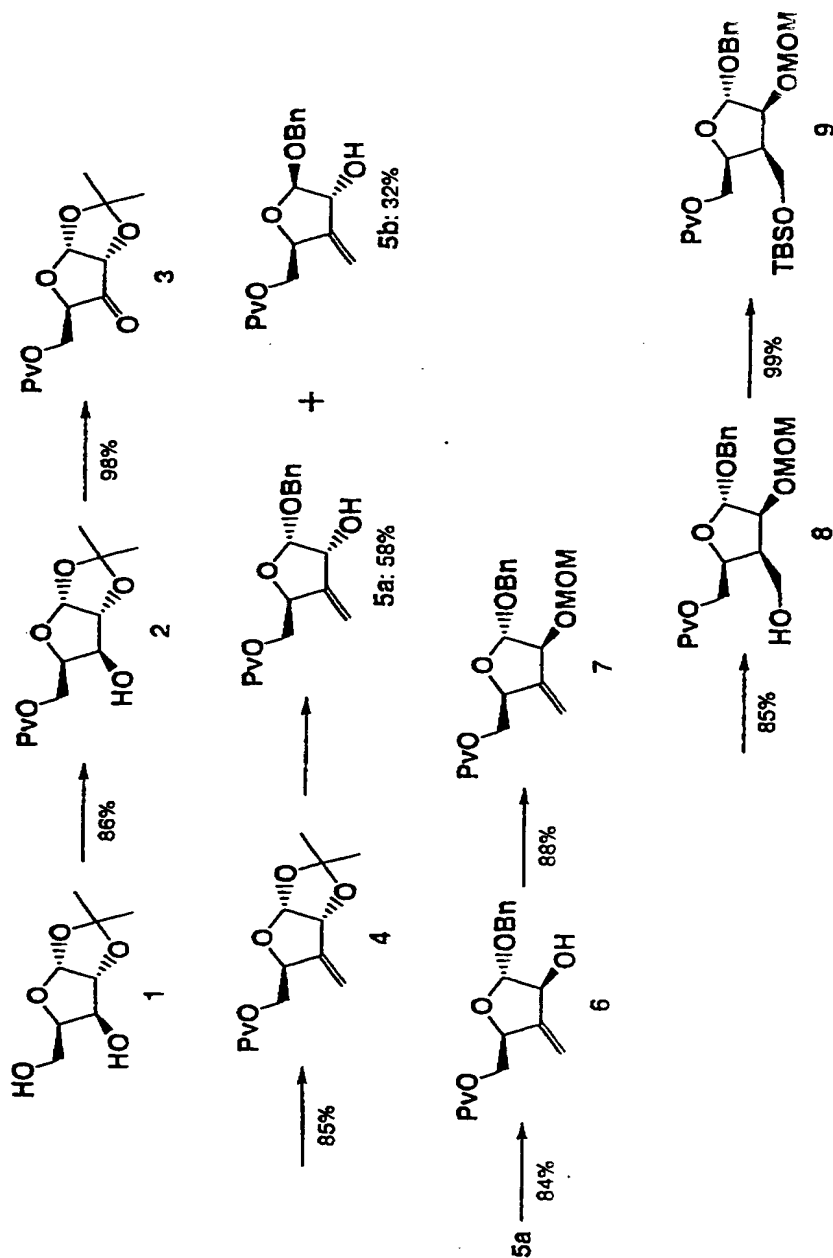


【実施例 1】 2 $\alpha$  位に置換基を有するビタミン D 誘導体の合成用の A 環化合物の合成

実施例 1 で行った反応スキームを下記に示す。

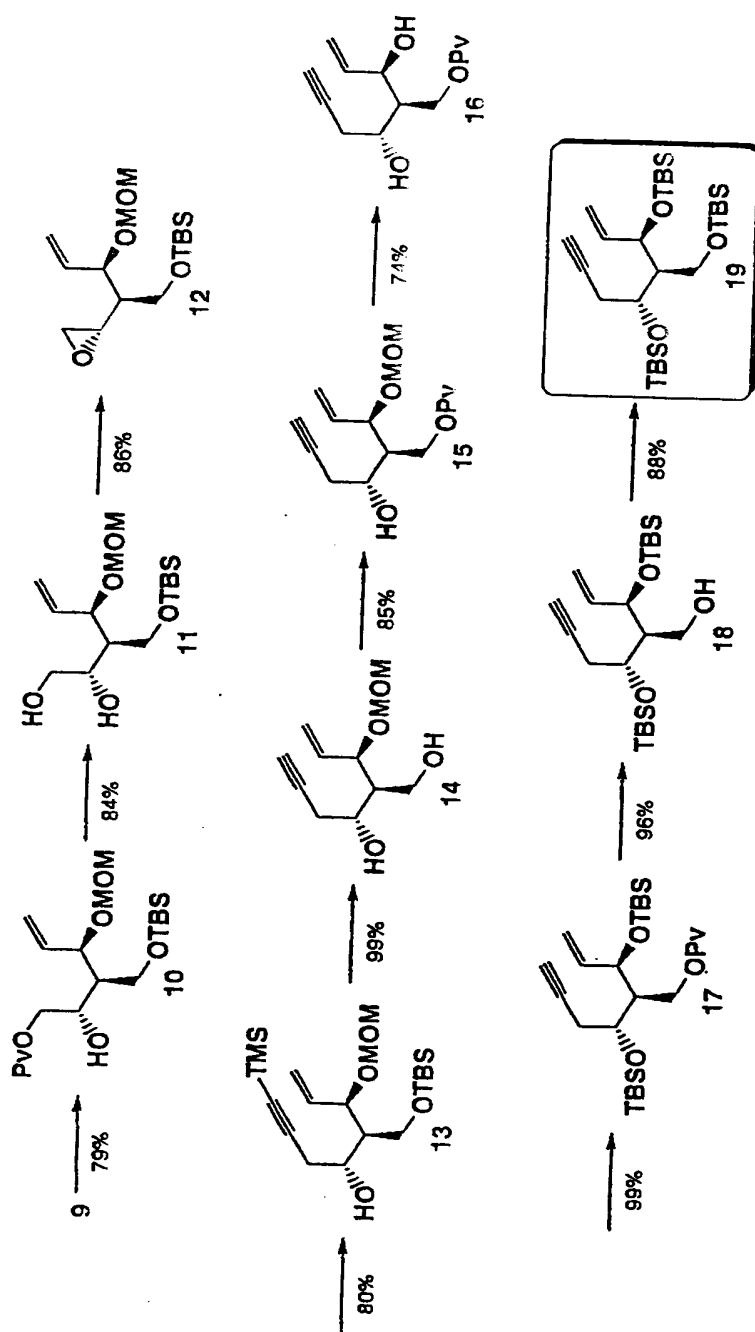
【0048】

【化 7】



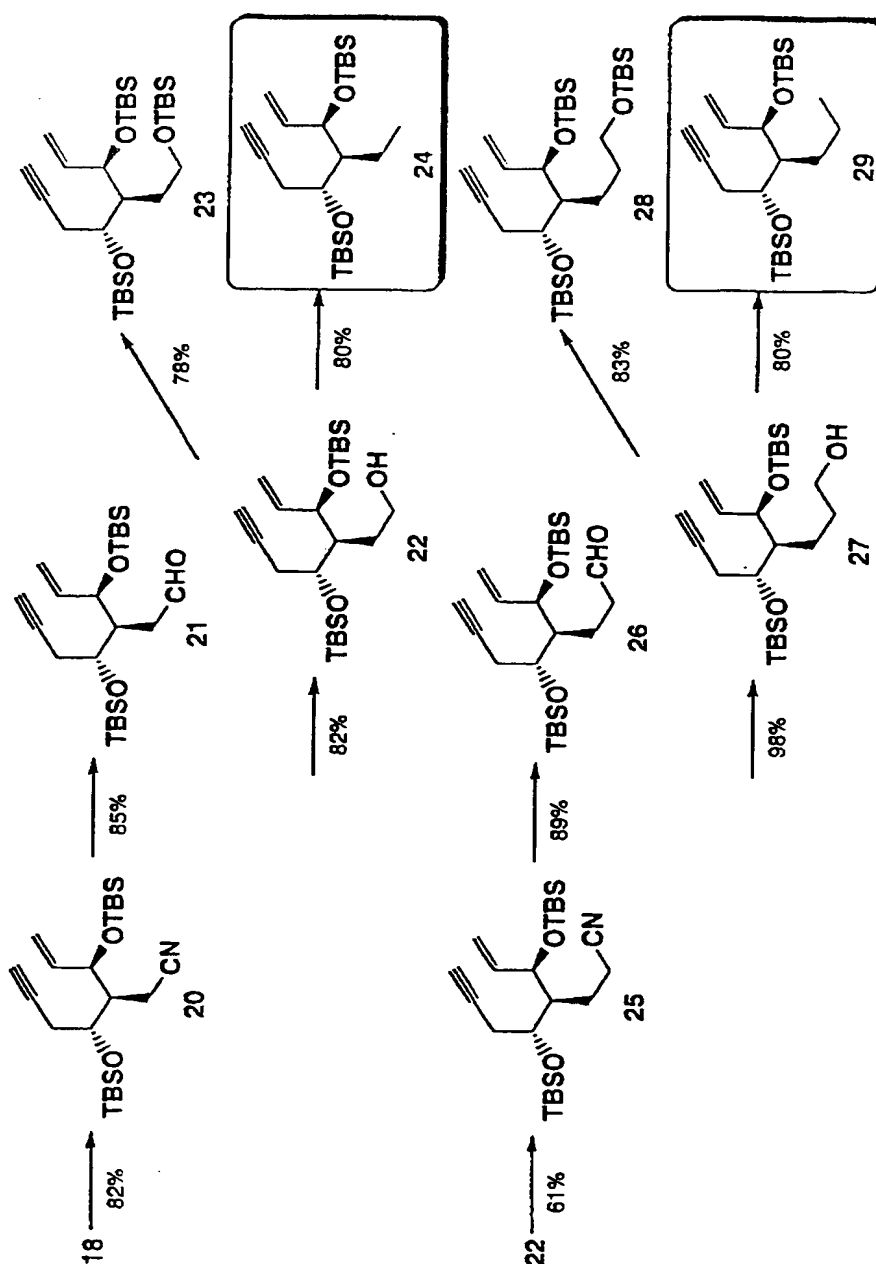
【0049】

【化 8】



【0050】

【化9】



【0051】

(1) 5-O-ピバロイル-1, 2-O-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-キシロフラノース (5-O-Pivaloyl-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-xylofuranose 化合物2) の合成

1, 2-O-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-キシロフラノース (化合物1、15.0 g、78.9 mmol) をピリジン (70 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下

0℃に冷却した後、トリメチルアセチルクロリド (9.9 g, 82.2 mmol) を2時間かけて滴下した。反応液をそのままの温度で10時間攪拌した後、MeOH (5 mL) を加え濃縮した。残さをジエチルエーテル (500 mL) に溶解し、それをそれぞれ100 mLの水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。水層は100 mLのジエチルエーテルで3回抽出して、先のジエチルエーテル層と合わせた。得られたエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) により精製し、無色油状の化合物 2 (18.7 g, 86%) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  2.69 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 4.10 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 3.78 (bs, 1H), 4.17 (dd, 1H,  $J = 5.6, 11.2$  Hz), 4.25 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 5.6, 7.2$  Hz), 4.50 (dd, 1H,  $J = 7.2, 11.2$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 5.93 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ) 計算値 259.1182, 測定値 259.1182.

(2) 5-*O*-ピバロイル-1, 2-*O*-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-エリスロ-3-ペントフラノース (5-*O*-Pivaloyl-1,2-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -D-erythro-3-pentofuranose 化合物 3) の合成

化合物 2 (10.5 g, 38.3 mmol) をジクロロメタン (800 mL) に溶解し、室温下ゼオライト (75 g) と PCC (ピリジニウムクロクロメート) (36.5 g, 169.4 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液をヘキサン (800 mL) で希釈した後濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:3) で精製し、無色油状のケトン体である化合物 3 (10.2 g, 98%) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  4.19 (c 1.13,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.23 (d, 1H,  $J = 3.2, 11.6$  Hz), 4.37 (dd, 1H,  $J = 1.2, 3.2$  Hz), 4.39 (dd, 1H,  $J = 3.2, 11.6$  Hz), 4.57 (dt, 1H,  $J = 1.2, 3.2$  Hz), 6.10 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ) 計算値 276.1260, 測定値 276.1262.

(3) 5-*O*-ピバロイル-1, 2-*O*-イソプロピリデン-3-デオキシ-3-*C*-メチレン- $\alpha$ -D-キシロ-ペントフラノース (5-*O*-Pivaloyl-1,2-*O*-isopropylidene-3-deoxy-3-*C*-methylene- $\alpha$ -D-xylo-pentulofuranose 化合物 4) の

## 合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7.7 g, 21.6 mmol) を THF (100 mL) に混ぜて、室温下 1.0 M NaHMDS (ソジウムビス(トリメチルシリル)アミド) の THF 溶液 (18.0 mL, 18.0 mmol) を滴下した。黄色にけん濁した反応液を室温で 1.5 時間攪拌した後、アルゴン雰囲気下  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、化合物 3 (4.3 g, 15.8 mmol) を徐々に加えた。反応液を 30 分間その温度で攪拌後、室温に戻しさらに 1 時間攪拌した。反応液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却して MeOH (10 mL) を加えてジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) でそれぞれ 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (100 mL) で 3 回抽出し、先で得られたエーテル層と合わせた。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のエレフィン体である化合物 4 (3.6 g, 85 %) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  13.45 (c 1.31,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 4.19 (dd, 1H,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 4.23 (dd, 1H,  $J = 3.6, 12.0$  Hz), 4.91 (dd, 1H,  $J = 1.2, 4.0$  Hz), 4.94 (td, 1H,  $J = 2.6, 3.4, 4.8$  Hz), 5.22 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz), 5.48 (dd, 1H,  $J = 1.2, 2.4$  Hz), 5.87 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_5$  ( $\text{M}^+ - \text{Me}$ ) 計算値 255.1235, 測定値 255.1232.

(4) ベンジル 5- $\text{O}$ -ピバロイル-3-デオキシ-3- $\text{C}$ -メチレン- $\alpha$ -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5- $\text{O}$ -Pivaloyl-3-deoxy-3- $\text{C}$ -methylene- $\alpha$ -D-xylo-pentofuranose 化合物 5 a) と ベンジル 5- $\text{O}$ -ピバロイル-3-デオキシ-3- $\text{C}$ -メチレン- $\beta$ -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5- $\text{O}$ -Pivaloyl-3-deoxy-3- $\text{C}$ -methylene- $\beta$ -D-xylo-pentofuranose 化合物 5 b) の合成

化合物 4 (3.2 g, 11.9 mmol) と ベンジルアルコール (8.0 g, 74.1 mmol) を トルエン (22 mL) に溶解し、 $0^{\circ}\text{C}$  に冷却した後 4.0 M 塩化水素-ジオキサン溶液 (10 mL, 40.0 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、16 時間攪拌した後、ジエチルエーテル溶液 (200 mL) で希釈した。希釈した溶液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、飽和重曹水 (100 mL) で中和した後、さらに有機層をそれぞれ 50 mL の水、飽和食塩水でそれぞれ 3

回洗浄した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 5 a (2.2 g, 58 %)、および化合物 5 b (1.22 g, 32 %) を得た。

5 a :  $[\alpha]_D^{20}$  19.56 (c 1.23,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (s, 9H), 2.26 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 4.18 (dd, 1H,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 4.60 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 4.73 (ddt, 1H,  $J = 2.4, 3.4, 4.8$  Hz), 4.81 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 5.15 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 5.18 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 5.39 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 7.34 (m, 5H). 5 b :  $[\alpha]_D^{20}$  -4.00 (c 1.07,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (s, 9H), 2.61 (bs, 1H), 4.14 (dd, 1H,  $J = 6.8, 12.0$  Hz), 4.19 (dd, 1H,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 4.42 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz), 4.49 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 4.76 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 4.89 (qt, 1H,  $J = 1.2, 4.8, 6.2$  Hz), 5.03 (s, 1H), 5.26 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz), 7.33 (m, 5H).

(5) ベンジル 5- $\alpha$ -ピバロイル-3-デオキシ-3- $\alpha$ -D-キシロ-ペントフラノサイド (Benzyl 5-O-Pivaloyl-3-deoxy-3-C-methylene- $\alpha$ -D-xylo-pentofuranoside 化合物 6) の合成

化合物 5 a (2.0 g, 6.25 mmol)、*p*-ニトロ安息香酸 (2.1 g, 12.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.3 g, 12.6 mmol) を THF (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ に冷却した後、40% DEAD-トルエン溶液 (5.8 g, 13.9 mmol) を加えた。そのままの温度で15分間攪拌後、反応液を室温に戻し、さらに3時間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却した後、MeOH (10 mL) を加えジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。これを 50 mL の飽和重曹水と飽和食塩水でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル 50 mL で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濃縮した。得られた残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10) により、不純物を含む無色油状のエステル体を得た。これは完全に精製せず、次の反応にかけた。

【0052】

エステル体を MeOH (100 mL) に溶解し 0℃ に冷却した後、1.0M 水酸化ナトリウム

水溶液 (1.0 mL, 1.00 mmol) を滴下した。反応液をそのままの温度で1時間攪拌した後、1.0 M 塩酸 (1.5 mL, 1.5 mmol) を加え中和し、濃縮した。残さをジエチルエーテル (200 mL) に溶解し、50 mL の飽和重曹水と飽和食塩水でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル 50 mL で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:5) により精製し無色油状のアルコール体である化合物 6 (1.67 g, 84%) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  11.18 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 9H), 2.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 4.8, 12.4 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 3.2, 12.4 Hz), 4.37 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.73 (ddd, 1H, J = 1.6, 3.2, 4.3 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 5.10 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.54 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.33 (m, 5H).

(6) ベンジル 5- $\text{O}$ -ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-メチレン- $\alpha$ -D-キシロフラノース (Benzyl 5-O-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-methylene- $\alpha$ -D-xylofuranose 化合物 7) の合成

化合物 6 (1.0 g, 3.13 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、0℃の温度下ジイソプロピルエチルアミン (1.24 g, 9.61 mmol) およびクロロメチルエチルエーテル (1.29 g, 16.0 mmol) を滴下した。反応液にテトラブチルアンモニウムイオダイド (360 mg, 975  $\mu\text{mol}$ ) を加え、遮光条件下室温で14時間攪拌した。反応終了後ジエチルエーテル (150 mL) で希釈して25 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で3回ずつ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状の化合物 7 (1.01 g, 88 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H, J = 6.4, 11.2 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 5.2, 11.2 Hz), 4.37 (s, 1H), 4.55 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.69 (ddd, 1H, J = 1.6, 5.2, 6.4 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.76 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.21 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.46 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.33 (m, 5H).

(7) ベンジル 5- $\text{O}$ -ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-

C-ヒドロキシメチル- $\alpha$ -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-O-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-hydroxymethyl- $\alpha$ -D-xylo-pentofuranose 化合物 8) の合成

化合物 7 (2.0 g, 5.49 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、0℃ に冷却した後、0.5M 9-BBN (9-ボラビシクロ [3, 3, 1] ノナン) THF 溶液 (20 mL, 10.0 mmol) を滴下した。この反応液を 50℃ に加熱し 3 時間攪拌したのち 0℃ に冷却した。これに 3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6.4 mL, 19.2 mmol) と 30 % 過酸化水素水 (12.8 mL) を加え、室温で 2 時間激しく攪拌した。これを酢酸エチル (200 mL) で希釈し、それぞれ 50 mL の水、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で 3 回洗浄した。得られた水層を酢酸エチル 50 mL で 3 回抽出し先の有機層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:3) で精製し、無色油状の化合物 8 (1.78 g, 85 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  7.06 (c 1.70,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 9H), 2.34 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 2.89 (tt, 1H, J= 6.0, 8.4 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.86 (dt, 1H, J= 6.0, 11.2 Hz), 3.88 (ddd, 1H, J= 6.0, 8.4, 11.2 Hz), 4.19 (dd, 1H, J= 7.2, 11.6 Hz), 4.20 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, J= 5.6, 11.6 Hz), 4.38 (dd, 1H, J= 5.6, 7.2, 8.4 Hz), 4.50 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 4.66 (s, 2H), 4.73 (d, 1H, J= 12.0 Hz), 5.15 (s, 1H), 7.34 (m, 5H).

(8) ベンジル 5-O-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)- $\alpha$ -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-O-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)- $\alpha$ -D-xylo-pentofuranose 化合物 9) の合成

化合物 8 (2.97 g, 7.77 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、室温でイミダゾール (1.06 g, 15.6 mmol) と TBDMSCl (tert-ブチルジメチルシリルクロリド) (1.76 g, 11.7 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌したのちジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、水、飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。得られた水層をジエチルエーテル 25 mL で 3 回抽出し先の有機層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ



ル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状の化合物 9 (3.82 g, 99 %)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  7.65 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 2.80 (qt, 1H,  $J = 4.8, 6.8, 8.8$  Hz), 3.28 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H,  $J = 6.8, 10.0$  Hz), 3.76 (dd, 1H,  $J = 8.8, 10.0$  Hz), 4.07 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 4.09 (dd, 1H,  $J = 7.4, 12.0$  Hz), 4.13 (dd, 1H,  $J = 4.8, 12.0$  Hz), 4.69 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 5.10 (s, 1H), 7.28 (m, 5H); HREIMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ) 計算値 465.2673, 測定値 465.2666.

(9) 3 S, 4 R, 5 R - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 3-メトキシメチルオキシ-6-オ-ピバロイル-ヘクス-1-エン-5-オール (3S,4R,5R-4-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-6-O-pivaloyl-hex-1-en-5-ol 化合物 10 の合成)

化合物 9 (3.98 g, 8.02 mmol) をエタノール (40 mL) に溶解し、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (400 mg) を加えて水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌し接触還元した。反応液をセライトで濾過したのち、濾液を濃縮して無色油状のヘミアセタール体を得た。これは精製せずに次の反応を行った。

### 【 0 0 5 3 】

メチルトリホスホニウムブロミド (10.9 g, 30.5 mL) を THF (50 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下 0°C に冷却したのち、1.0 M LiHMDS (リチウムビス (トリメチルシリル) アミド) の THF 溶液 (29 mL, 29.0 mmol) を滴下した。室温で 40 分間攪拌し反応液の色が黄色に変化したら再び 0°C に冷却し、ヘミアセタール体を THF (20 mL) に溶解した溶液を滴下した。反応液を 0°C で 40 分間攪拌したのち、MeOH (5 mL) を加え、ジエチルエーテル (300 mL) で希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水 50 mL ずつで 3 回洗浄し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:6) で精製し、無色油状のオレフィン体である化合物 10 (2.57 g, 79 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  -5.63 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 2.74 (ddt, 1H,  $J = 4.4, 7.2, 8.0$

Hz), 3.40 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J= 5.6 Hz), 3.82 (dd, 1H, J= 4.4, 10.4 Hz), 3.90 (dd, 1H, J= 4.8, 5.6, 7.2 Hz), 4.40 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 4.58 (d, 1H, J= 6.4 Hz), 4.72 (d, 1H, J= 6.4 Hz), 5.30 (dd, 1H, J= 1.2, 16.8 Hz), 5.33 (dd, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.70 (ddd, 1H, J= 8.0, 10.4, 16.8 Hz); HREIMS  $C_{19}H_{37}O_5Si$  ( $M^+-OCH_3$ ) 計算値 373.2411, 測定値 373.2421.

(10) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-メトキシメチルオキシヘクス-1-エン-5,6-ジオール (3S,4R,5R-4-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-hex-1-en-5,6-diol 化合物11) の合成

化合物10 (3.20 g, 7.92 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、30分かけて 1.0M DIBAL (ジイソブチルアルミニウムハイドライド) のトルエン溶液 (19.8 mL, 19.8 mmol) を滴下した。10分後、反応液にメタノール (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えてジエチルエーテル (250 mL) で希釈した後セライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水 50 mL ずつで3回洗浄し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (25 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:3) で精製し、無色油状のジオール体である化合物11 (2.12 g, 84 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  -6.89 (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.77 (ddt, 1H, J= 4.8, 6.5, 8.0 Hz), 2.67 (dd, 1H, J= 4.8, 8.4 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.52 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, J= 4.8 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.30 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 4.57 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 4.71 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 5.29 (d, 1H, J= 16.8 Hz), 5.32 (dd, 1H, J= 10.0 Hz), 5.69 (ddd, 1H, J= 8.0, 10.0, 16.8 Hz); HREIMS  $C_{14}H_{29}O_4Si$  ( $M^+-OCH_3$ ) 計算値 289.1835, 測定値 289.1838.

(11) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-メトキシメチルオキシヘクス-1-エン-5,6-エポキシド (3S,4R,5R-4-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-hex-1-en-5,6-epoxide 化合物12) の合成

化合物 11 (3.20 g, 11.6 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、DMAP (4- (ジメチルアミノ) ピリジン) (2.84 g, 23.4 mmol) を加えた後 0℃ に冷却して激しく攪拌した。そこへ 2-メシチレンスルホンクロリド (3.80 g, 17.4 mmol) をゆっくり加えそのままの温度で 4 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (25 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮してスルホンエステルを得た。これは精製せずに次の操作に移った。

## 【0054】

スルホンエステルを THF (50 mL) に溶解し、-78℃ に冷却したのち 1.0 M LiHMD S THF 溶液 (2.5 mL, 2.5 mmol) を滴下した。20 分間そのままの温度で攪拌したのち 0℃ にしてさらに 20 分間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (25 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のエポキシ体である化合物 12 (3.01 g, 86 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} -7.90$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.26 (dddd, 1H,  $J = 3.4, 4.0, 5.2, 7.2$  Hz), 2.62 (dd, 1H,  $J = 2.8, 5.2$  Hz), 2.87 (t, 1H,  $J = 5.2$  Hz), 3.04 (td, 1H,  $J = 2.8, 3.4, 5.2$  Hz), 3.35 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H,  $J = 4.0, 10.0$  Hz), 3.82 (dd, 1H,  $J = 5.2, 10.0$  Hz), 4.31 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 4.68 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 5.24 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz), 5.25 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz), 5.70 (ddd, 1H,  $J = 7.2, 10.0, 17.2$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ) 計算値 271.1729, 測定値 271.1732.

(12) 3S, 4R, 5R-4- (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-メトキシメチルオキシ-8-トリメチルシリル-オクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S,4R,5R-4-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-3-methoxymethyloxy-8-trimethylsilyl-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 13) の合成

エチニルトリメチルシラン (3.88 g, 39.6 mmol) を THF (100 mL) に溶解し 0℃ に冷却したのち、1.54 M *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (22.7 mL, 36.0 mmol) をゆっくり加えた。そのままの温度で 15 分間攪拌したのち反応液を -78℃ に冷却し、それに化合物 12 (3.01 g, 9.97 mmol) を THF (20 mL) に溶解した溶液を加え、さらに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (Boron trifluoride diethyl ether complex 1.70 g, 12.0 mmol) を加えた。溶液を室温まで戻し 40 分間攪拌したのちジエチルエーテル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 50 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状の enyne 体である化合物 13 (3.20 g, 80 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} -7.14$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.11 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.93 (ddt, 1H,  $J = 4.0, 5.6, 8.0$  Hz), 2.46 (dd, 1H,  $J = 8.0, 16.8$  Hz), 2.63 (dd, 1H,  $J = 6.4, 16.8$  Hz), 3.38 (s, 3H), 3.60 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 3.81 (dd, 1H,  $J = 4.0, 10.0$  Hz), 3.92 (dd, 1H,  $J = 5.6, 10.8$  Hz), 4.21 (ddt, 1H,  $J = 5.6, 6.4, 8.0$  Hz), 4.44 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.58 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 4.70 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz), 5.29 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 5.71 (td, 1H,  $J = 8.0, 10.8, 17.2$  Hz).

(13) 3S, 4R, 5R-4-ヒドロキシメチル-3-メトキシメチルオキシノオクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S,4R,5R-4-hydroxymethyl-3-methoxymethyloxy-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 14) の合成

化合物 13 (3.20 g, 8.0 mmol) を THF (45 mL) に溶解し 0℃ に冷却したのち 1.0 M TBAF-THF 溶液 (17.6 mL, 17.6 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、さらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 25 mL ずつで 3 回洗浄した。水層を酢酸エチル (25 mL) で 3 回抽出し、先に得られた有機層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:3) で精製し、無色油状のジオール体である化合物 14 (1.69 g, 99 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} -11.15$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.86 (ddt, 1H,  $J = 3.2, 4.8, 7.2$  Hz), 2.05 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.50 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.8, 16.8$  Hz), 2.60 (bs, 1H), 2.63 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.8, 16.8$  Hz), 3.32 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 3.34 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H,  $J = 4.8, 11.2$  Hz), 4.00 (dd, 1H,  $J = 4.8, 11.2$  Hz), 4.30 (ddt, 1H,  $J = 3.2, 4.4, 6.8$  Hz), 4.44 (tt, 1H,  $J = 1.2, 7.2$  Hz), 4.61 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.70 (d, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 5.33 (dt, 1H,  $J = 1.2, 10.4$  Hz), 5.35 (d, 1H,  $J = 1.2, 17.2$  Hz), 5.71 (ddd, 1H,  $J = 7.2, 10.4, 17.2$  Hz).

(14) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチル-3-メトキシメチルオキシ-オクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S,4R,5R-4-Pivaloyloxymethyl-3-methoxymethyloxy-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 15) の合成

化合物 14 (1.62 g, 7.57 mmol) をピリジン (1.7 mL) とジクロロメタン (6.8 mL) に溶解し、0℃ に冷却した。これにトリメチルアセチルクロリド (1.08 g, 8.96 mmol) を30分以上かけて滴下し、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、さらに4時間攪拌したのちジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 20 mL ずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 15 (1.92 g, 85 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} -10.05$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 9H), 2.03 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 2.46 (ddt, 1H,  $J = 2.4, 4.8, 5.6$  Hz), 2.46 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 7.6, 16.8$  Hz), 2.58 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 6.4, 16.8$  Hz), 3.10 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 3.39 (s, 3H), 4.26 (ddt, 1H,  $J = 2.4, 6.4, 7.6$  Hz), 4.29 (dd, 1H,  $J = 5.6, 11.6$  Hz), 4.33 (dd, 1H,  $J = 5.6, 11.6$  Hz), 4.40 (ddt, 1H,  $J = 1.2, 4.8, 6.8$  Hz), 4.44 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.57 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 4.70 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 5.31 (dt, 1H,  $J = 1.2, 17.6$  Hz), 5.34 (d, 1H,  $J = 1.2, 10.4$  Hz), 5.71 (ddd, 1H,  $J = 6.8, 10.4, 17.6$  Hz).

(15) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチル-オクト-1-エン-

7-イン-3, 5-ジオール (3S,4R,5R-4-Pivaloyloxymethyl-oct-1-en-7-yn-3,5-diol 化合物 16) の合成

化合物 15 (2.10 g, 7.05 mmol) を *tert*-ブチルアルコール (60 mL) に溶解し、ピリジニウム *p*-トルエンスルホネート (17.6 g, 70.0 mmol) を加えて 12 時間還流した。反応液を室温に冷却したのち濃縮した。残さをジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 20 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:3) で精製し、無色油状のジオール体である化合物 16 (1.33 g, 74 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  1.75 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 9H), 2.05 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 2.06 (dddd, 1H,  $J = 2.4, 4.4, 5.6, 6.8$  Hz), 2.43 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 7.2, 16.8$  Hz), 2.57 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 7.2, 16.8$  Hz), 2.73 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 3.07 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 4.24 (tt, 1H,  $J = 2.4, 7.2$  Hz), 4.31 (dd, 1H,  $J = 5.6, 11.6$  Hz), 4.43 (dd, 1H,  $J = 6.8, 11.6$  Hz), 4.45 (ddt, 1H,  $J = 1.2, 4.4, 5.6$  Hz), 5.28 (dt, 1H,  $J = 1.2, 10.4$  Hz), 5.28 (dt, 1H,  $J = 1.2, 10.4$  Hz), 5.40 (d, 1H,  $J = 1.2, 16.8$  Hz), 5.92 (ddd, 1H,  $J = 5.6, 10.4, 16.8$  Hz).

(16) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチル-3, 5-ジ- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-Pivaloyloxymethyl-3,5-di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 17) の合成

化合物 16 (1.31 g, 5.16 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し 0°C に冷却したのち 2,6-ルチジン (2.21 g, 20.6 mmol) と TBDMSOTf (4.09 g, 15.5 mmol) を加えた。反応液をそのままの温度で 2 時間攪拌したのちジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 20 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:40) で精製し、無色油状のシリルエーテル体であ

る化合物 17 (2.47 g, 99 %)を得た。

$[\alpha]_D^{20} -0.37$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.98 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 2.19 (dq, 1H,  $J = 4.0, 6.0$  Hz), 2.45 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 4.8, 16.4$  Hz), 2.54 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 7.2, 16.4$  Hz), 3.99 (dd, 1H,  $J = 6.0, 12.0$  Hz), 4.16 (ddd, 1H,  $J = 4.0, 4.8, 7.2$  Hz), 4.17 (dd, 1H,  $J = 6.0, 7.6$  Hz), 4.25 (dd, 1H,  $J = 6.0, 12.0$  Hz), 5.09 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 5.16 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz), 5.84 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 10.0, 17.2$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}_2$  ( $\text{M}^+ - \text{t-Bu}$ ) 計算値 425.2543, 測定値 425.2543

(17) 3S, 4R, 5R-4-ヒドロキシメチル-3, 5-ジ-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-Hydroxymethyl-3,5-di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 18) の合成

化合物 17 (2.47 g, 5.12 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に冷却し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却したのち 30 分以上かけて、1.0 M ジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (7.7 mL, 7.70 mmol) を加えた。そのままの温度で 10 分間攪拌したのちメタノール (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 20 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 18 (1.96 g, 96 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} 0.11$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 2.01 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.09 (ddt, 1H,  $J = 2.0, 4.8, 7.2$  Hz), 2.46 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 4.8, 16.8$  Hz), 2.51 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.8, 16.8$  Hz), 3.07 (dd, 1H,  $J = 4.8, 7.2$  Hz), 3.72 (ddd, 1H,  $J = 4.8, 7.2, 12.4$  Hz), 3.82 (dt, 1H,  $J = 7.2, 12.4$  Hz), 4.08 (dt, 1H,  $J = 4.8, 6.8$  Hz), 4.33 (dd, 1H,  $J = 6.0, 12.0$  Hz), 5.

20 (dt, 1H,  $J = 2.0, 10.4$  Hz), 5.28 (dt, 1H,  $J = 2.0, 17.2$  Hz), 5.84 (dd, 1H,  $J = 7.2, 10.4, 17.2$  Hz); HREIMS  $C_{21}H_{42}O_3Si_2$  ( $M^+$ ) 計算値 398.2672, 測定値 398.2669.

(18) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3,5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-3,5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 19) の合成

化合物 18 (40.0 mg, 101  $\mu$ mol) を DMF (2.0 mL) に溶解し、室温でイミダゾール (13.6 mg, 200  $\mu$ mol) と TBDMSCl (22.6 mg, 150  $\mu$ L) を加え 3 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 5 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (5 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:50) で精製し、無色油状のシリルエーテル体である化合物 19 (46.0 mg, 88 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  0.59 (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 18H), 1.93 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.00 (ddt, 1H,  $J = 5.2, 5.6, 6.4$  Hz), 2.44 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 5.6, 16.8$  Hz), 2.57 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 5.6, 16.8$  Hz), 3.56 (dd, 1H,  $J = 6.0, 10.0$  Hz), 3.81 (dd, 1H,  $J = 6.0, 10.0$  Hz), 4.09 (dt, 1H,  $J = 4.8, 5.6$  Hz), 4.30 (ddt, 1H,  $J = 1.2, 5.2, 6.8$  Hz), 5.03 (dt, 1H,  $J = 1.2, 9.6$  Hz), 5.11 (dt, 1H,  $J = 1.2, 17.2$  Hz), 5.92 (ddd, 1H,  $J = 6.8, 9.6, 17.2$  Hz).

(19) 3S, 4R, 5R-4-シアノメチル-3,5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-Cyanomethyl-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 20) の合成

化合物 18 (314 mg, 789  $\mu$ mol) をジクロロメタンに溶解し、DMAP (372 mg, 3.04 mmol) を加えたのち 0°C に冷却した。この溶液を激しく攪拌しながら 2-メシチレンスルホニルクロリド (582 mg, 2.66 mmol) を加え、そのままの温度で 12 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 15



mLづつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (15 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残さは精製せずに次の操作を行った。

【0055】

スルホンエステルをDMSO (ジメチルスルホキシド) (5.0 mL) に溶解し、シアニ化ナトリウム (78.0 mg, 1.59 mmol) を加えて70℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻したのちジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水15 mLづつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (15 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:20) で精製し、無色油状のニトリル体である化合物 20 (263 mg, 82 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20} -0.44$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.03 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.29 (tt, 1H, J= 6.0, 6.8 Hz), 2.36 (dd, 1H, J= 6.0, 16.4 Hz), 2.46 (ddd, 1H, J= 2.8, 4.4, 16.8 Hz), 2.48 (dd, 1H, J= 6.0, 16.4 Hz), 2.52 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 4.04 (dt, 1H, J = 4.4, 6.8 Hz), 4.20 (ddt, 1H, J= 1.2, 6.4, 6.8 Hz), 5.24 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.31 (dt, 1H, J = 1.2, 16.8 Hz), 5.82 (ddd, 1H, J= 6.4, 10.4, 16.8 Hz).

(20) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-(2'-エタナール)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-(2'-ethanal)-oct-1-en-7-yne 化合物 21) の合成

化合物 20 (184 mg, 452  $\mu\text{mol}$ ) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、-78℃に冷却したのち10分以上かけて、1.0 M ジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (530  $\mu\text{L}$ , 530  $\mu\text{mol}$ ) を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液にメタノール (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加え、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水10 mLづつで3回洗浄した。水層

をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:20) で精製し、無色油状のアルデヒド体である化合物 21 (157 mg, 85 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  0.77 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.04 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.37 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.0, 16.8$  Hz), 2.40 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.4, 17.2$  Hz), 2.42 (ddd, 1H,  $J = 1.6, 7.2, 17.2$  Hz), 2.44 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.0, 16.8$  Hz), 2.68 (ddd, 1H,  $J = 5.2, 6.4$  Hz), 3.84 (dt, 1H,  $J = 5.2, 6.0$  Hz), 4.23 (ddt, 1H,  $J = 1.6, 6.4, 6.8$  Hz), 5.18 (dt, 1H,  $J = 1.6, 10.0$  Hz), 5.21 (dt, 1H,  $J = 1.6, 16.0$  Hz), 5.73 (ddd, 1H,  $J = 6.8, 10.0, 16.8$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 計算値 410.2673, 測定値 410.2667.

(21) 3S, 4R, 5R-4-(2'-ヒドロキシエチル)-3,5-ジ-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-(2'-Hydroxyethyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 22) の合成

化合物 21 (157 mg, 383  $\mu\text{mol}$ ) をメタノール (2.0 mL) に溶解し 0°C に冷却したのち水素化ホウ素ナトリウム (28.0 mg, 741  $\mu\text{mol}$ ) を加え、そのままの温度で 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻したのちジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 10 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 22 (129 mg, 82 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  1.40 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 2.03 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.29 (tt, 1H,  $J = 6.0, 6.8$  Hz), 2.36 (dd, 1H,  $J = 6.0, 16.4$  Hz), 2.01 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 2.04 (ddt, 1H,  $J = 4.8, 5.6, 7.2$  Hz), 2.41 (ddd, 1

H,  $J = 2.4, 5.6, 17.2$  Hz), 2.45 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 5.6, 17.2$  Hz), 2.93 (bs, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.85 (q, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 4.27 (ddt, 1H,  $J = 1.2, 4.8, 6.8$  Hz), 5.18 (dt, 1H,  $J = 1.2, 10.8$  Hz), 5.21 (dt, 1H,  $J = 1.2, 17.6$  Hz), 5.86 (ddd, 1H,  $J = 6.8, 10.8, 17.6$  Hz).

(22) 3S, 4R, 5R-4-(2'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-3,5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-(2'-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 23) の合成

化合物 19 の合成法と同じ方法により化合物 22 (60.0 mg, 146  $\mu$ mol) からシリルエーテル体である化合物 23 (59.0 mg, 78%) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  0.90 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 27H), 1.55 (m, 2H), 1.84 (ddt, 1H,  $J = 3.6, 5.2, 6.4$  Hz), 1.95 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.36 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.4, 16.8$  Hz), 2.41 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.4, 16.8$  Hz), 3.57 (dt, 1H,  $J = 6.4, 8.4$  Hz), 3.69 (dd, 1H,  $J = 6.4, 10.0$  Hz), 4.01 (dt, 1H,  $J = 3.6, 6.4$  Hz), 4.13 (t, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 5.11 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 5.17 (d, 1H,  $J = 17.2$  Hz), 5.82 (ddd, 1H,  $J = 6.4, 10.4, 17.2$  Hz).

(23) 3S, 4R, 5R-3,5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-エチル-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-ethyl-oct-1-en-7-yne 化合物 24) の合成

化合物 22 (100 mg, 243  $\mu$ mol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、DMAP (74.0 mg, 606  $\mu$ mol) を加えた。これを 0°C に冷却し激しく攪拌しながら 2-メシチレンクロリド (106 mg, 485  $\mu$ mol) をゆっくりと加えそのままの温度で 12 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 10 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られたスルホンエステルは精製せずに次の操作に移った。

【0056】

スルホンエステルをジエチルエーテル (2.0 mL) に溶解し、0°C に冷却したのち

、LAH (リチウムアルミニウムヒドライド) (46.0 mg, 1.20  $\mu$ mol) をゆっくりと加えた。そのままの温度で1時間攪拌した後、さらに室温で3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却したのち酢酸エチル(1 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加え、ジエチルエーテル(100 mL)で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:100) で精製し、無色油状の *enone* 体である化合物 24 (77.0 mg, 80 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  1.95 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.94 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz), 1.36 (m, 2H), 1.68 (ddt, 1H,  $J = 3.6, 5.2, 6.0$  Hz), 1.95 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 2.39 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.4, 16.8$  Hz), 2.42 (ddd, 1H,  $J = 2.8, 6.4, 16.8$  Hz), 4.01 (dt, 1H,  $J = 3.6, 6.4$  Hz), 4.14 (ddt, 1H,  $J = 1.2, 5.2, 7.2$  Hz), 5.08 (dt, 1H,  $J = 1.2, 10.4$  Hz), 5.14 (dt, 1H,  $J = 1.2, 16.8$  Hz), 5.86 (ddd, 1H,  $J = 7.2, 10.4, 16.8$  Hz)。

(24) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4-(2'-シアノエチル) -オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-(2'-cyanoethyl)-oct-1-en-7-yne 化合物 25) の合成

化合物 20 の合成法と同じ方法により化合物 22 (129 mg, 313  $\mu$ mol) から無色油状のニトリル体である化合物 25 (80.0 mg, 61 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  1.40 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (q, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 2.03 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 2.38 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 6.0, 16.8$  Hz), 2.43 (ddd, 1H,  $J = 2.4, 4.8, 16.8$  Hz), 2.50 (dt, 2H,  $J = 4.0, 8.4$  Hz), 3.88 (dt, 1H,  $J = 4.8, 6.0$  Hz), 4.18 (tt, 1H,  $J = 1.2, 6.4$  Hz), 5.19 (dt, 1H,  $J = 1.2, 10.4$  Hz), 5.25 (dt, 1H,  $J = 1.2, 17.2$  Hz), 5.80 (ddd, 1H,  $J = 6.4, 10.4, 17.2$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{NSi}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 計算値 421.2814, 測定値 421.2

812.

(25) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4-(3'-プロパナル) -オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-3,5-Di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-(3'-propanal)-oct-1-en-7-yne 化合物 26) の合成

化合物 21 の合成法と同じ方法によりニトリル体である化合物 25 (80.0 mg, 190  $\mu$ mol) から無色油状のアルデヒド体である化合物 26 (71.0 mg, 89 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  0.37 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.69 (m, 2H), 1.87 (ddt, 1H, J = 5.2, 5.6, 6.0 Hz), 1.87 (ddt, 1H, J = 5.2, 5.6, 6.0 Hz), 1.99 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.40 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.0, 17.2 Hz), 2.43 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.0, 17.2 Hz), 2.57 (ddd, 1H, J = 2.0, 2.8, 6.0 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 2.0, 3.2, 6.0 Hz), 3.94 (dt, 1H, J = 4.4, 6.0 Hz), 4.17 (ddt, 1H, J = 1.6, 5.6, 6.8 Hz), 5.14 (dt, 1H, J = 1.6, 10.4 Hz), 5.25 (dt, 1H, J = 1.6, 17.2 Hz), 5.80 (ddd, 1H, J = 6.8, 10.4, 17.2 Hz).

(26) 3S, 4R, 5R-4-(3'-ヒドロキシプロピル) -3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-(3'-Hydroxypropyl)-3,5-di-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 27) の合成

化合物 22 の合成法と同じ方法により、アルデヒド体である化合物 26 (71.0 mg, 167  $\mu$ mol) から無色油状のアルコール体である化合物 27 (70.0 mg, 98 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  1.18 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.39 (m, 2H), 1.57 (bs, 1H), 1.66 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 1.85 (ddt, 1H, J = 4.8, 5.2, 5.6 Hz), 1.98 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.39 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.4, 16.4 Hz), 2.43 (dd, 1H, J = 2.8, 6.4, 16.4 Hz), 3.61 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.97 (dt, 1H, J = 4.8, 6.4 Hz), 4.16 (ddt, 1H, J = 1.2, 5.6, 7.2 Hz), 5.12 (dt, 1H, J = 1.

2, 9.6 Hz), 5.17 (dt, 1H, J= 1.6, 16.8 Hz), 5.84 (ddd, 1H, J= 7.2, 9.6, 16.8 Hz); HREIMS  $C_{23}H_{46}O_3Si_2$  ( $M^+$ ) 計算値 426.2985, 測定値 426.2977.

(27) 3 S, 4 R, 5 R-4-(3'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-4-(3'-tert-Butyldimethylsilyloxypropyl)-3,5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 28) の合成

化合物 23 の合成法と同じ方法により、アルコール体である化合物 27 (60.0 mg, 141  $\mu$ mol) から無色油状のシリルエーテル体である化合物 28 (63.0 mg, 83 %)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  1.00 (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 27H), 1.32 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.75 (ddt, 1H, J= 4.0, 6.4, 6.8 Hz), 1.95 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.38 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 2.42 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 3.56 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 4.03 (dt, 1H, J= 3.6, 6.0 Hz), 4.12 (dd, 1H, J= 6.4, 7.6 Hz), 5.08 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 5.14 (d, 1H, J= 17.2 Hz), 5.84 (ddd, 1H, J= 7.6, 10.0, 17.2 Hz).

(28) 3 S, 4 R, 5 R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-プロピル-オクト-1-エン-7-イン (3S,4R,5R-3,5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-propyl-oct-1-en-7-yne 化合物 29) の合成

化合物 24 の合成法と同じ方法により、アルコール体である化合物 27 (70.0 mg, 164  $\mu$ mol) から無色油状の enyne 体である化合物 29 (54.0 mg, 80 %)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  2.24 (c 1.00,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 0.89 (s, 18H), 1.27 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.76 (ddt, 1H, J= 4.0, 5.2, 6.0 Hz), 1.95 (t, 1H, J= 2.8 Hz), 2.39 (ddd, 1H, J= 2.8, 6.4, 17.6 Hz), 2.41 (dd, 1H, J= 2.8, 6.4, 17.6 Hz), 3.99 (dt, 1H, J= 4.0, 6.4 Hz), 4.12 (ddt, 1H, J= 1.2, 6.0, 8.0 Hz), 5.07 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.13 (dt, 1H, J= 1.2, 17.2 Hz), 5.85 (ddd, 1H, J= 8.0, 10.4, 17.2 Hz).

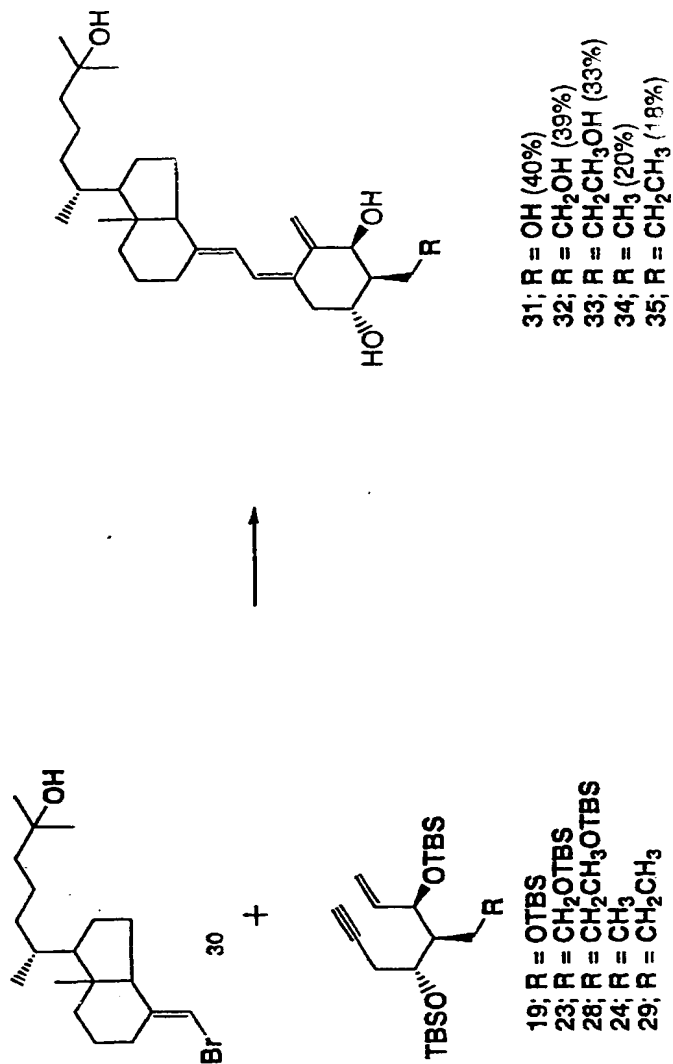
【 0 0 5 7 】

【実施例 2】 2 α 位に置換基を有するビタミン D 誘導体の合成

実施例 2 で行った反応スキームを下記に示す。

【 0 0 5 8 】

【化 1 0】



【 0 0 5 9 】

(1) (5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 20 R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン - 2 - ヒドロキシメチル - 1, 3, 25 - トリオール ((5Z,7E)-(1S,2S,3R,20R)-9,10-Seco-5,7,10(19)-cholestatriene-2-hydroxymethyl-1,3,25-triol 化合物 3 1) の合成

シリルエーテル体である化合物 19 (20.0 mg, 39.1  $\mu$ mol) と式 (I) において、 $R^1$  が 4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基であるビニルブロミド 30 (20.0 mg, 58.0  $\mu$ mol) とをトリエチルアミン/トルエン (3:1, 2.0 mL) に溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (O) -クロロホルム付加物 (4.0 mg, 3.86  $\mu$ mol) とトリフェニルホスフィン (10.0 mg, 38.1  $\mu$ mol) を加えた。この溶液を室温で 15 分間攪拌したのち 2 時間還留した。反応液をシリカゲルで濾過し濾液を濃縮後、薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) でおおまかに精製して無色固体の保護体を得た。得られた不純物を含む保護体はこのまま次の操作を行った。

## 【0060】

保護体をメタノール (2.0 mL) に溶解し、0℃ に冷却したのち (+)-10-カンファースルホン酸 (10.0 mg, 43  $\mu$ mol) を加えた。そのままの温度で 1 時間攪拌したのち室温に戻し、さらに 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 1.0 mL ずつで 3 回洗浄した。水層を酢酸エチル (2 mL) で 3 回抽出し、先に得られた有機層と合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さを薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色固体の化合物 31 (7.0 mg, 40 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  12.95 (c 0.0085,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 2.31 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H,  $J = 4.4, 12.8$  Hz), 2.73 (bs, 1H), 2.84 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.47 (bs, 1H), 5.02 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 5.30 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 5.98 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 6.45 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ) 計算値 428.3290, 測定値 428.3287.

(2) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2- (2'-ヒドロキシエチル) -1, 3, 25-トリオール ((5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-Seco-5, 7, 10 (19) -cholestatriene-2-(2'-hydroxyethyl)-1, 3, 25-triol 化合物 32) の合成

化合物 31 の合成法と同じ方法によりシリルエーテル体である化合物 23 (25.0 mg, 47.5  $\mu$ mol) から無色固体の化合物 32 (8.5 mg, 39 %) を得た。



$[\alpha]_D^{20}$  13.85 (c 0.00722,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 2.26 (dd, 1H,  $J = 8.0, 12.8$  Hz), 2.53 (bs, 1H), 2.66 (dd, 1H,  $J = 4.0, 13.2$  Hz), 2.83 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.37 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 5.02 (d, 1H,  $J = 1.2$  Hz), 5.30 (bs, 1H), 6.01 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz), 6.40 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 計算値 460.3553, 測定値 460.3557.

(3) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール ((5Z,7E)-(1S,2S,3R,20R)-9,10-Seco-5,7,10(19)-cholestatatriene-2-(3'-hydroxypropyl)-1,3,25-triol 化合物 33) の合成

化合物 31 の合成法と同じ方法により、シリルエーテル体である化合物 28 (25.0 mg,  $46.3 \mu\text{mol}$ ) から無色固体である化合物 33 (7.2 mg, 33 %) を得た。

$[\alpha]_D^{20}$  161.29 (c 0.00186,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 2.25 (dd, 1H,  $J = 8.4, 13.2$  Hz), 2.66 (dd, 1H,  $J = 4.0, 13.2$  Hz), 2.83 (m, 1H), 3.70 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 3.90 (dt, 1H,  $J = 4.0, 8.0$  Hz), 4.38 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 5.00 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 6.00 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 6.40 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz).

(4) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール ((5Z,7E)-(1S,2S,3R,20R)-9,10-Seco-5,7,10(19)-cholestatatriene-2-ethyl-1,3,25-triol 化合物 34) の合成

化合物 31 の合成法と同じ方法により、enynne 体である化合物 24 (30.0 mg,  $75.8 \mu\text{mol}$ ) から無色固体の化合物 34 (6.8 mg, 20 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.0$  Hz), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 2.24 (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.8$  Hz), 2.66 (dd, 1H,  $J = 4.0, 13.2$  Hz), 2.83 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.99 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.27 (bs, 1H), 6.00 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 6.40 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz); HREIMS  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 計算値 444.3603, 測定値 460.3604.

(5) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10(19) - コlestatrien-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール ((5Z,7E)-(1S,2S,3R,20R)-9,10-Seco-5,7,10(19)-cholestatriene-2-propyl-1,3,25-triol 化合物 35) の合成

化合物 31 の合成法と同じ方法により、enynne 体である化合物 29 (30.0 mg, 73.2  $\mu\text{mol}$ ) から無色固体の化合物 35 (6.2 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 1.01 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 2.24 (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.4$  Hz), 2.66 (dd, 1H,  $J = 4.0, 13.2$  Hz), 2.83 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.39 (bs, 1H), 4.99 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 5.27 (bs, 1H), 6.00 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 6.40 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz). ; HREIMS  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 計算値 458.3760, 測定値 458.3755.

【0061】

【試験例 1】ビタミン D レセプター (VDR) への結合試験

ウシ胸腺  $1\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン  $\text{D}_3$  受容体をヤマサ醤油株式会社から購入し (lot. 110431)、1 アンプル (約 25 mg) を 0.05 M リン酸 0.5 M カリウム緩衝液 (pH 7.4) 55 ml に使用直前に溶解した。各種濃度の  $1\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン  $\text{D}_3$  または本発明化合物 31 ~ 35 のエタノール溶液 50  $\mu\text{l}$  とレセプター溶液 500  $\mu\text{l}$  (0.23 mg タンパク質) とを室温で 1 時間インキュベーションした後、 $[^3\text{H}] - 1\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン  $\text{D}_3$  を最終濃度 0.1 nM となるように加えて 4  $^{\circ}\text{C}$  で一晩インキュベーションした。結合と非結合の  $[^3\text{H}] - 1\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン  $\text{D}_3$  は、デキストラン被覆チャコールで 4  $^{\circ}\text{C}$  で 30 分間処理して遠心分離し (3000 rpm, 10 分間)、上清 500  $\mu\text{l}$  を液シンカクテル 9.5 ml (ACS-II (Amersham, England)) と混合し、放射活性を測定した。

【0062】

本発明化合物 31 ~ 35 の VDR への結合性は、50 % 結合阻害濃度を  $1\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミン  $\text{D}_3$  を 100 としたときの比で表し評価した。結果を表 1 に示す。

【0063】

【表 1】

化 合 物	結 合 性
3 1	2 0
3 2	7 0
3 3	3 0 0
3 4	4 0
3 5	2 0

【0 0 6 4】

## 【発明の効果】

本発明の一般式 (I) (II)、(III) で表されるビタミンD誘導体はいずれも新規化合物であり、医薬として有用である可能性がある。また、本発明の化合物は、活性型ビタミンD<sub>3</sub> (即ち、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>) の代謝の研究において有用な試薬となりうる可能性がある。

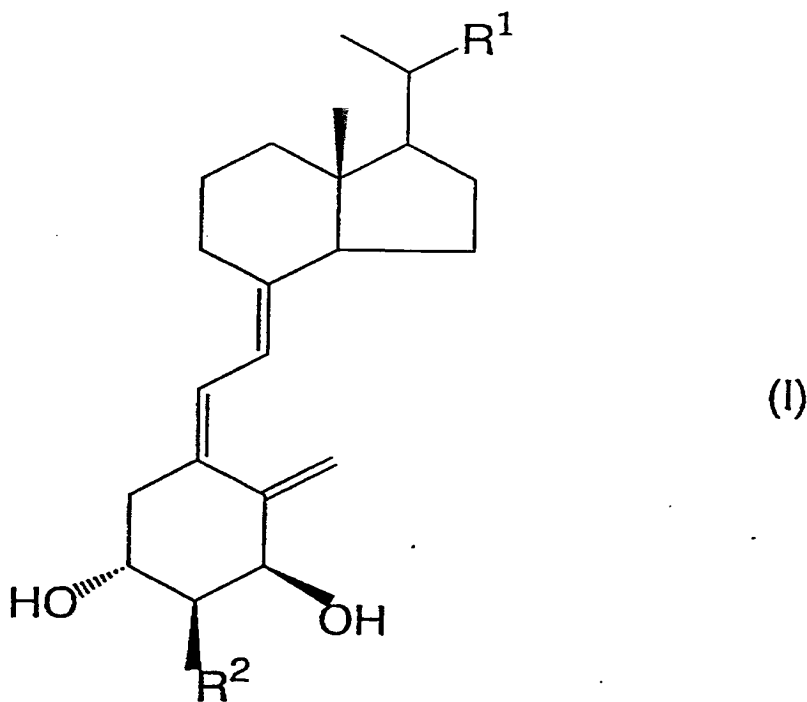
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】  $2\alpha$  位に置換基を有する新規なビタミンD<sub>3</sub>誘導体を合成すること。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 $R^1$ は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

$R^2$ は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

で表されるビタミンD誘導体。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 3 3 1 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 9 月 5 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号
氏 名	中外製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**